

Impacto de la reducción del colesterol en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica

VIVIANA RUDICH*, HERMAN E. SCHARGRODSKY

Centro de Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares, Instituto del Corazón, Hospital Italiano de Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 6/93. Aceptado: 9/93

Dirección para separatas: Gaona 450, Buenos Aires, Argentina

La prevención secundaria de la cardiopatía isquémica es el conjunto de medidas profilácticas que se utilizan después que han aparecido las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria, con el fin de posponer, minimizar o prevenir la extensión posterior de las lesiones.¹

No podemos establecer un número cierto de infartos para la Argentina. Según la encuesta realizada por el Consejo de Emergencias de la Sociedad Argentina de Cardiología en 1987,² se estimaron en 2.000 a 3.000 los infartos anuales en Capital Federal y en 20.000 a 30.000 en todo el país. Hay que destacar que estas cifras son una mera aproximación y es menester seguir ahondando en la investigación de nuestra realidad para conocer la verdadera prevalencia de la enfermedad coronaria y su evento principal: el infarto agudo de miocardio.

Las recomendaciones habituales relativas al control y disminución de los niveles lipídicos en sangre, en su mayoría son estrategias para la prevención primaria de la cardiopatía isquémica, habiéndose prestado menor atención a su papel en la prevención secundaria. A ello ha contribuido el hecho de que el concepto de prevención fuera históricamente considerado como un atributo a lograr en poblaciones sanas y no como un propósito médico de modificar la historia natural de la enfermedad ya adquirida. Esta falencia se repitió en diversas afecciones y la cardiopatía isquémica no fue la excepción, por lo que la modificación de los factores de riesgo coronario en pacientes con evidencias clínicas de la enfermedad fue motivo de menor atención en los estudios efectuados hasta hace unos años. El establecimiento de factores pronósticos en sujetos con enfermedad coronaria, en particular con infarto de miocardio, ha sido el propósito de numerosos trabajos de investigación clínica. La mayoría de ellos se limitó a

la mortalidad hospitalaria o al pronóstico temprano; de este modo, la literatura se centró en la determinación de la extensión del daño miocárdico y en los beneficios que se obtenían con los beta-bloqueantes y antiagregantes plaquetarios. Sólo unos pocos estudios han investigado los factores pronósticos en etapas más alejadas del evento agudo.

Sin embargo, esto se ha ido modificando en los últimos años y es nuestro interés destacar aquellos aportes a la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica basados sobre todo en la reducción del colesterol.

El estudio de Framingham demostró, a los 30 años de seguimiento, la relación existente entre los factores de riesgo luego de un infarto con el reinfarcto y la muerte coronaria. Al año del evento fueron evaluados los factores de riesgo de 459 pacientes. Se estimó que por cada incremento del colesterol de 50 mg/100 ml, el exceso de riesgo para reinfarcto y muerte coronaria aumentaba un 30 y 25%, respectivamente.³ Este informe demostró que los factores de riesgo continuaban teniendo importancia pronóstica luego de un infarto de miocardio.

En otro análisis realizado sobre la misma población de Framingham con pacientes infartados seguidos a 10 años, se estableció la relación entre los niveles de colesterol sérico y el riesgo a largo plazo de reinfarcto, muerte coronaria y mortalidad total.⁴ El colesterol medio al año del infarto fue de 242 mg/dl. Los pacientes con niveles > 275 mg/dl presentaron mayor riesgo de reinfarcto (RR 3,8), de muerte coronaria (RR 2,6) y de mortalidad total (RR 1,9) que los individuos con niveles < 200 mg/dl. La relación entre el colesterol y el pronóstico se mantuvo para hombres y mujeres; sin embargo, fue más fuerte para pacientes mayores (> 65 años) y para predecir reinfarcto.

En el seguimiento a 7,5 años del British Regional Heart Study también se demostró que la correlación entre el colesterol sérico y el riesgo de eventos coronarios persistía en pacientes con cardiopatía isquémica preexistente, incluyendo infarto de miocardio.⁵

Con el objeto de determinar la asociación entre colesterol total, LDL y HDL con la mortalidad coronaria y cardiovascular en general, se siguió durante 10 años⁶ a los pacientes que habían participado en el Lipid Research Clinics; de los 2.541 hombres de mediana edad, el 17% tenía alguna manifestación de enfermedad cardiovascular al ingreso. Entre estos últimos, aquellos con niveles elevados de colesterol tuvieron un riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular 3,45 veces mayor que aquellos con niveles deseables. Las tres fracciones lipídicas también fueron predictores de muerte por enfermedad coronaria altamente significativos. Dado el mayor riesgo de muerte entre pacientes que presentaron enfermedad coronaria al ingreso, las diferencias en el riesgo absoluto a distintos niveles lipídicos fueron considerablemente mayores en los sujetos con enfermedad cardiovascular conocida. Por lo tanto, el riesgo a 10 años de muerte por enfermedad cardiovascular en este grupo de pacientes aumentó de 3,8% a casi 19,6% cuando los niveles de colesterol se incrementaron de "deseables" a "altos"; mientras que el riesgo correspondiente para hombres sin cardiopatía al ingreso aumentó de 1,7% a 4,9%.

Nos permitimos creer que a medida que el tratamiento del infarto y otras formas agudas de cardiopatía isquémica mejoran, sobreviven más pacientes estas etapas de la enfermedad y pueden beneficiarse con la modificación de los factores de riesgo.⁷ La reducción de los niveles lipídicos en plasma sería beneficiosa para los sobrevivientes de un infarto cuyo daño ventricular no resultara demasiado extenso, lo que le daría la oportunidad de vivir el tiempo suficiente para obtener un beneficio, ya que al parecer es necesario un intervalo de 2 años entre la reducción del colesterol y la disminución en la incidencia de eventos coronarios.^{8,9}

El colesterol elevado es un factor de riesgo para un evento cardíaco en pacientes que padecieron un infarto, en especial cuando éste ocurrió antes de los 50 años.^{10,11}

Si consideramos que los pacientes con manifestaciones de enfermedad coronaria tienen un riesgo relativo de sufrir un infarto 5 a 7 veces más alto que las personas sin enfermedad coronaria declarada¹² y que los enfermos que se

Tabla 1
Colesterol sérico como un factor de riesgo para eventos coronarios mayores entre hombres con o sin historia de infarto de miocardio

Población	Incidencia de enfermedad coronaria	Riesgo relativo	Exceso de riesgo
	Eventos/1.000 año		Eventos/1.000 año
Hombres libres de enfermedad coronaria (40-59 años)*:			
Quintilo más alto de colesterol	18,0	3,7	13,1
Quintilo más bajo de colesterol	4,9		
Hombres con historia de infarto (30-64 años)**:			
Quintilo más alto de alto de colesterol	61,5	1,5	20,1
Quintilo más bajo de colesterol	41,4		

* Pooling Project. ** Coronary Drug Project.

reponen de un infarto tienen un riesgo de muerte aumentado de 4 a 8 veces, la reducción potencial de su morbimortalidad es importante. Los que han sufrido un infarto, además de ser pacientes de mayor riesgo se encuentran más motivados para modificar sus hábitos y seguir el consejo médico; por otra parte, las correcciones de sus factores de riesgo redundan en mayores beneficios. No nos explayaremos en consideraciones sobre otros factores de riesgo ni sobre el beneficio comprobado del abandono del tabaquismo en pacientes que han padecido un infarto pues no es éste el tema de nuestra exposición, pero sí queremos recalcar que los factores de riesgo coronario continúan ejerciendo su efecto deletéreo aun luego del comienzo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria.

Vale la pena citar la comparación realizada por Siegel y colaboradores:⁷ en el Coronary Drug Project^{11,13} (un estudio de sujetos reclutados 3 a 6 meses posinfarto), los pacientes con niveles de colesterol en el quintilo más alto (> de 320 mg/dl) tuvieron un riesgo relativo de 1,5 para un evento recurrente (IAM fatal o no fatal) comparado con el grupo del quintilo más bajo (< de 195 mg/dl). Este riesgo relativo es mucho menor que el cercano a 3,7 para un primer evento en estudios de personas inicial-

Tabla 2
Estudios dietarios

Estudio	Edad (años)	Reducción colesterol (%)	Seguimiento (años)	Resultados
Leren (1970) ^{10,16}	30-64	18	11	— ↓ Mortalidad por IAM — Sin cambios en mortalidad total
Bierenbaum (1973) ¹⁷	30-50	10	10	— ↓ IAM fatal — ↓ Mortalidad total

mente libres de enfermedad coronaria.¹⁴ Sin embargo, el exceso de riesgo atribuible a estas diferencias en los niveles de colesterol es mayor entre los sobrevivientes de un infarto, porque el riesgo absoluto de un evento cardíaco es mucho mayor en estos pacientes. El exceso de riesgo representa el número de eventos fatales y no fatales que se podrían evitar por el control del colesterol en el subgrupo de pacientes coronarios. Esto implica que una intervención destinada a disminuir el colesterol en sobrevivientes de un IAM podría prevenir más eventos cardíacos que la misma intervención para el mismo número de pacientes sin enfermedad coronaria (tabla 1).⁷

El punto a considerar es que las personas con isquemia tienen un riesgo absoluto de mortalidad coronaria más alto, cualquiera sea su nivel de colesterol, que las personas sin isquemia.⁶

Los infartos que ocurren en pacientes con algún indicio de enfermedad coronaria conforman el 50% del total^{6,12} y aproximadamente el 20% había sufrido un IAM previamente,¹⁵ por lo que si el pronóstico de estos pacientes se pudiera mejorar controlando el colesterol, la frecuencia de infarto en la población general se reduciría de manera sustancial.

Por otra parte, además de los pacientes con infarto, hay muchas otras personas con cardiopatía isquémica sintomática, pruebas de esfuerzo positivas o alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia crónica, que son excelentes candidatos para la modificación de sus factores de riesgo.

Se han llevado a cabo numerosos estudios de intervención en poblaciones con enfermedad coronaria declarada con el objeto de valorar los beneficios de la reducción de los niveles lipídicos en el pronóstico de estos pacientes. Los podemos clasificar básicamente en clínicos y angiográficos.

Los estudios de intervención con puntos finales clínicos necesitan muchos casos y un seguimiento prolongado dado que estos eventos

tienen una baja tasa de prevalencia, mientras que los que utilizan angiografía se sirven de puntos finales más específicos, con una mayor tasa de prevalencia, y pueden medir el impacto de la intervención en forma directa, por lo que requieren menor número de pacientes y menor tiempo de seguimiento.

Con respecto a los estudios que sólo utilizaron dieta, es necesario mencionar el Oslo Heart Study, realizado por Leren y colaboradores,^{10,16} y el estudio de Bierenbaum,¹⁷ en los cuales los pacientes fueron reclutados entre 1 y 2 años luego de un infarto (tabla 2). En este último, el subgrupo menor de 45 años resultó el más beneficiado. Los cambios dietéticos parecen ser más efectivos cuanto más temprano se inician en la vida de un coronario.

Entre los estudios realizados con drogas (tabla 3) cabe destacar el Coronary Drug Project (CDP),¹¹ que reclutó 8.000 pacientes de entre 30 y 64 años, de 3 a 6 meses posinfarto. Las tres ramas de tratamiento hormonal (hormonas tiroideas, estrógenos a altas y bajas dosis) debieron suspenderse al poco tiempo por presentar importantes efectos adversos. El clofibrato no demostró resultados positivos. Los pacientes que recibieron niacina evidenciaron una menor incidencia de infarto recurrente no fatal a los 6 años del seguimiento y una reducción de la mortalidad del 11% a los 15 años (niacina 52% versus placebo 58,2%; $p = 0,0004$). El beneficio tardío fue tanto para la mortalidad cardiovascular como para la total. La disminución de la mortalidad se correlacionó con el grado de reducción del colesterol.

Rossouw²² realizó un metaanálisis con los ocho estudios más representativos de prevención secundaria elegidos por los siguientes criterios de uniformidad: por lo menos 100 pacientes en cada grupo, con una duración de 3 años, randomizados a tratamiento o control y sin intervenciones concomitantes sobre otros factores de riesgo. Se combinaron datos de 7.837 pacientes que evidenciaron que las reducciones

Tabla 3
Estudio con drogas en prevención secundaria

Estudio	Tratamiento	Duración (años)	Modificación lípidos séricos		Resultados
			CT	TG	
Coronary Drug Project (1966) ^{11,18}	Estrógenos	Bajas dosis	Suspendido		↑ Mortalidad por cáncer
		Altas dosis	Suspendido		↑ IAM no fatal ↑ Mortalidad total (NS)
	Dextrotiroxina	Suspendido			↑ Mortalidad total
	Clofibrate	6,2	- 5 %	-23 %	↓ Mortalidad CV (NS) (No ↑ Mortalidad total)
	Acido nicotínico	6,2	-10 %	-27 %	↓ IAM no fatal 12 % ↓ mortalidad CV* 11 % ↓ mortalidad total*
Newcastle (1971) ¹⁹	Clofibrate	5	-14 %		43 % ↓ incidencia CI Mayor beneficio en angina (↓ MS ↓ mortalidad total ↓ eventos)
Escocia (1971) ²⁰	Clofibrate	6	-10 %		29 % ↓ incidencia CI Beneficio únicamente en angina (↓ MS ↓ mortalidad total ↓ eventos)
Estocolmo (1972) ²¹	Clofibrate + ácido nicotínico	5	-13 %	- 19 %	36 % ↓ mortalidad CI 26 % ↓ mortalidad total

* Seguimiento a 15 años.

en el infarto no fatales, fatales y totales, fueron significativas. De los 3.623 pacientes tratados hubo 98 infartos menos que los esperados, es decir, 27 menos por cada 1.000 sujetos tratados. En un análisis similar de cuatro estudios de prevención primaria, la diferencia entre los infartos observados y esperados fue de 6 por 1.000.^{8, 22}

Con respecto a los estudios experimentales, demuestran que el curso de la aterosclerosis puede ser modificado favorablemente con la reducción lipídica. En realidad, el concepto de regresión no es nuevo, se remonta a las observaciones realizadas en las autopsias de personas fallecidas por inanición durante las guerras mundiales. Por otra parte, los estudios realizados en primates²³ alimentados con dieta aterogénica demuestran que la reducción de los niveles de colesterol al retomar la dieta normal enlentece la progresión y resulta en rápida regresión de las lesiones ateroscleróticas existentes.

Desde el estudio de Duffield,²⁴ que demostró que el tratamiento de la hiperlipidemia retarda la progresión de la aterosclerosis femoral sintomática, hasta la fecha se realizaron múltiples estudios que utilizaron dieta y/o drogas,

así como la corrección de otros factores de riesgo²⁵ o cirugía,²⁶ en los cuales se obtuvieron resultados francamente positivos. Los principales estudios se resumen en la tabla 4.

El Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS)³¹ es el único realizado con hombres que habían sido sometidos a cirugía de revascularización, los cuales se randomizaron a dieta y placebo, o a dieta, colestipol y ácido nicotínico. A los 2 años de tratamiento se observó un cambio sustancial en el perfil lipídico (-26% colesterol total; -43% colesterol LDL; +37% colesterol HDL) con regresión de la extensión de la enfermedad coronaria en el 16,2% de los pacientes con tratamiento farmacológico y en el 2,4% de los controles ($p < 0,002$). El tratamiento también redujo el desarrollo y progresión del ateroma en los puentes aortocoronarios. El beneficio no fue privativo de los pacientes hipercolesterolémicos, sino que se extendió también a los que presentaron valores en el rango de 180 a 240 mg/dl. De este estudio se desprende la necesidad de implementar de rutina una terapia reductora de lípidos en los pacientes operados, como complemento del tratamiento.

Varios estudios basados en angiografías

Tabla 4
Estudios angiográficos

Estudio	Población	Intervención	Resultados
USNHLBI Type II Study ²⁹	EC + HC	Colestiramina	Progresión 32% T 49% C
Finnish Regression Study ²⁹	EC	Colestiramina	Progresión 15,6% T 38,2% 1C
Leiden Intervention Study ³⁰	ACE	Dieta vegetariana	No hubo progresión en los pacientes cuya relación CT/HDL < 6,9
CLAS ^{31, 32}	CRM IAM 60%	Colestipol + Niacina	Progresión: 38,8% T 61% C Regresión: 16,2% T 2,4% C
POSCH ²⁶	IAM	Bypass ileocecal parcial	< Progresión < CRM < + EC - IAM no fatal ↓ 35%
FATS ³³	APO Lesiones coronarias Antecedentes familiares	Lovastatin + Colestipol Niacina + Colestipol	< Progresión > Regresión < Número de eventos CV
Lifestyle Heart Trial ²⁵	EC	Corrección FRC Dieta vegetariana muy estricta	> Regresión
STARS ³⁴	EC IAM 49%	Dieta Dieta + Colestiramina	< Progresión > Regresión < Eventos CV
SCRIP ³⁵	EC IAM 47%	Drogas + Corrección FR	< Progresión > Regresión (NS) Eventos CV
MARS ³⁶	EC IAM 60%	Lovastatin	< Progresión > Regresión (NS) Eventos CV
Schuler ³⁷	ACE	Ejercicios programados + Dieta	< Progresión
Scor ³⁸	HCF	Niacina Colestipol Lovastatin	T Regresión C Progresión

T: tratamiento; C: control; EC: enfermedad coronaria; HC: hipercolesterolemia; ACE: angor crónico estable; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; HCF: hipercolesterolemia familiar.

demonstraron efectos más favorables cuanto más intensa era la terapia reductora de lípidos.^{25, 31, 34, 38} En el Program on the Surgical Control of the Hyperlipidaemias (POSCH)²⁶ se utilizó una derivación ileocecal parcial en 421 pacientes sobrevivientes de un infarto de miocardio; todos recibieron dieta (tratados y controles). El seguimiento comprendió 10 años, al cabo de los cuales el grupo tratado había mejorado el perfil lipídico (-23% colesterol total y -37% colesterol LDL; $p < 0,0001$) y mostraba un retardo en la progresión ($p < 0,001$). Estos pacientes requirieron menos cirugías de revascularización (52 versus 137; $p < 0,0001$). El punto final combinado de muerte por cardiopatía isquémica e infarto no fatal se redujo en un 35%

($p < 0,001$). Este es el primer estudio que documenta un beneficio significativo en un punto final clínico en combinación con una reducción de la progresión aterosclerótica. Estos hallazgos justifican el diseño de estudios más breves de modificación lipídica, con pocos pacientes, seguidos exclusivamente por criterios angiográficos.²⁶

Es cierto que los informes sobre regresión de lesiones a menudo se basan en pequeñas diferencias de la luz vascular, no necesariamente de implicancia hemodinámica. El concepto de "terapia de regresión", en la cual la hiperlipidemia se trata en forma enérgica con el propósito de inducir una regresión clínicamente significativa de las lesiones, es objeto de múltiples estudios, mu-

chos de los cuales se encuentran todavía en curso.

Parecería que la terapia de regresión, por otra parte, estabiliza la lesión y disminuye el riesgo de rotura de la cápsula fibrosa de la placa aterosclerótica, última responsable, en muchos casos, del episodio isquémico agudo. El hecho de que los trabajos de reducción del colesterol no hayan demostrado una disminución rotunda de la mortalidad total ha generado cierto escepticismo.^{39, 40}

En un metaanálisis efectuado en 1988⁴¹ donde se combinaron trabajos de prevención primaria y secundaria, se demostró un exceso de muertes por otras causas. El metaanálisis publicado recientemente por Holme⁴² incluye estudios clínicos de prevención primaria y secundaria combinados, para relacionar la reducción del colesterol con la incidencia de cardiopatía isquémica y mortalidad total. Se estableció un claro beneficio del tratamiento con respecto a la incidencia de enfermedad coronaria con una reducción del 9%; sin embargo, se observó un leve incremento de la mortalidad total en el grupo de intervención. Los estudios que contemplaron la modificación de un solo factor de riesgo (hipercolesterolemia) fueron más efectivos que los multifactoriales; los que utilizaron drogas, más efectivos que los que se valieron sólo de dietas y los de prevención secundaria, más eficaces que los de prevención primaria. En todos los casos esto se puede explicar por las mayores diferencias obtenidas en la reducción del colesterol. Por lo tanto, antes de comparar subgrupos de diferentes trabajos, habría que ajustar por la diferencia en la reducción del colesterol alcanzada.⁴² Asimismo, se obtienen mayores beneficios si se parte de niveles de colesterol total elevados, por lo que la eficiencia de la prevención de la enfermedad coronaria podría depender de los niveles basales.

Los resultados desalentadores en cuanto a mortalidad total deben considerarse en el contexto de una reducción modesta del colesterol total. Citando a Holme,⁴² el 5% de reducción del colesterol total que en general se logra en estos trabajos debería reducir la mortalidad total en alrededor de un 4%. Un solo trabajo que detecte una diferencia de mortalidad total del 4% con el riesgo absoluto dado en estos estudios, requeriría por lo menos 200.000 pacientes por grupo (mucho más que los de este metaanálisis).

Por lo tanto, parte de la controversia puede atribuirse a la falta de potencia estadística para llegar a una conclusión válida sobre el efecto

beneficioso o dañino en la mortalidad total con respecto a la disminución del colesterol. Los estudios diseñados para demostrar una reducción del número de muertes coronarias arrojarían una reducción porcentual menor en la mortalidad total; por ello, la detección de cambios de mortalidad total requeriría muestras mayores y estudios más prolongados que para la detección de cambios en eventos coronarios.²²

El control de los factores de riesgo se asoció con una reducción de riesgos relativos a la edad. Como consecuencia de este efecto favorable, la gente viviría más tiempo y estaría expuesta más años al riesgo de muerte por cardiopatía isquémica, que se incrementa con la edad de la población. Se calcularon los cambios en el patrón de mortalidad basados en los 15 años de seguimiento del estudio Whitehall para estimar el impacto del cambio de los factores de riesgo. Un nivel bajo de colesterol se asocia con una vida más prolongada, reduce el riesgo de evento cardíaco fatal y su lugar es ocupado por una mezcla de otras causas de muerte.⁴³

La reducción del colesterol total en la población general, sobre todo en la franja de ésta en el decilo más alto de colesterol, produciría una disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria y retraso de la misma con un pequeño incremento de mortalidad por otras causas. Los años extra de vida alcanzados por medidas preventivas por lo general se presentan con más salud y menor morbilidad.

En el metaanálisis de Rossouw se demuestra una tendencia hacia una menor tasa de mortalidad total. Esto se explica porque al presentar la población de prevención secundaria una mortalidad tan elevada por enfermedad cardiovascular, la reducción de ésta no resulta neutralizada por un pequeño incremento de mortalidad no cardiovascular; de ahí que la ecuación para mortalidad total sea favorable. Tampoco existen trabajos de los que se desprenda una correlación entre prevención secundaria y aumento de la mortalidad por cáncer o muertes violentas. Por otra parte, la reducción de la mortalidad cardíaca es categórica. Los propósitos principales de la reducción de riesgo serían la "comprensión de la morbilidad" en los últimos años de vida, mejorar la calidad de vida y prolongar el período libre de enfermedad. Entre las personas que han sobrevivido a un evento coronario, las posibilidades de que éste recurra es > 90%, al igual que la probabilidad de muerte por otro evento; por ello el objetivo primordial en el manejo de un paciente que ha sufrido un episodio coronario es la prevención de un segundo evento (pre-

vencción secundaria).⁴⁴

Según Roberts,⁴⁴ cualquiera sea el nivel de colesterol en el momento del accidente isquémico, éste debería ser menor para ese paciente y disminuyéndolo se alejarían las posibilidades de un evento recurrente.

Lewis,⁴⁵ en una revisión publicada recientemente, concuerda con la idea de que la hipercolesterolemia debe ser investigada y tratada con eficacia en todo paciente con enfermedad coronaria a menos que exista alguna contraindicación formal para ello.

En **conclusión**, podríamos destacar los siguientes conceptos:

Los factores de riesgo que influyen en las manifestaciones recurrentes de la enfermedad coronaria son los mismos que propician su desarrollo.

La constancia de la respuesta a diferentes medidas que tienden a reducir los niveles lipídicos confirma la relación causal entre aumento del colesterol sérico y cardiopatía isquémica (hipótesis lipídica) y pone en evidencia la importancia del control intensivo de los lípidos para detener la progresión de la aterosclerosis o inducir su regresión, comprobándose que el curso de la enfermedad coronaria es pasible de modificación a través de la reducción de las lipoproteínas séricas.

Sobra evidencia de que la hipercolesterolemia conserva valor predictivo para futuros eventos isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria declarada. La suposición previa de que es demasiado tarde para considerar la intervención sobre los factores de riesgo una vez que se han desarrollado manifestaciones clínicas de la enfermedad, ya no se justifica a la luz de los conocimientos actuales sobre regresión y retraso de la progresión de lesiones ateroscleróticas. Igual atención merecen los otros factores de riesgo, ya que continúan siendo operativos luego de un infarto.

Reduciendo el colesterol se logra enlentecer la progresión de la aterosclerosis, pero si esta disminución es más significativa, es posible la regresión de las lesiones. A menores niveles de colesterol mayor es el beneficio;^{25, 31, 34, 38} éste no depende del método utilizado (dieta, ejercicio, drogas, combinación de los anteriores), sino del nivel de colesterol total y LDL alcanzado.

La modificación de la dieta es el primer paso esencial en la regulación lipídica, pero en los pacientes con alto riesgo de sufrir un nuevo evento coronario suele ser insuficiente, en cuyo caso se necesitará también farmacoterapia para lograr niveles deseables.

Dado que la enfermedad aterosclerótica progresa tanto en las arterias nativas como en los injertos aortocoronarios, es importante un control intensivo de los niveles lipídicos en los pacientes que han sido sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, como se desprende del estudio CLAS.³¹

Una consideración aparte merecen los pacientes a quienes se les ha realizado una angioplastia coronaria. En estos casos el primer paso consiste en la corrección de los factores de riesgo, no sólo con el objeto de disminuir los eventos isquémicos sino para limitar la progresión de la enfermedad coronaria, inducir su regresión y aun controlar algunos de los predictores de reestenosis.

La reestenosis, por ser el factor limitante del éxito de la terapéutica por catéteres, ocupa uno de los lugares preponderantes en la investigación cardiológica actual. Los resultados comunicados en la literatura hasta la fecha son confusos y contradictorios. Las coincidencias son mayores en cuanto a la identificación de predictores de reestenosis, pero el campo de su prevención aún persiste en sombras. Con respecto a los agentes hipolipemiantes, dos son las drogas probadas hasta el momento: el aceite de pescado⁴⁶ (inhibidor plaquetario) y la lovastatina^{47, 48} (inhibidor de la proliferación del músculo liso). Muchos estudios se encuentran aún en curso;⁴⁹ mientras tanto, estamos a la espera de resultados esclarecedores.

El tratamiento hipolipidemiante ha demostrado reducir de manera significativa la tasa de eventos coronarios (fatales y no fatales).

El riesgo relativo de los pacientes coronarios asociado con los diferentes niveles de colesterol total puede ser similar al de las personas sanas, pero el efecto de pequeñas elevaciones del colesterol total en el riesgo absoluto es mayor que el efecto de elevaciones más importantes en personas sanas; o sea que la relación costo-efectividad en términos de muertes prevenidas/paciente/año de tratamiento es mucho mayor en la prevención secundaria.

Varios autores coinciden en especular que en períodos más prolongados que los considerados en los estudios, y con una reducción más efectiva del colesterol, el número de eventos prevenidos sería mucho mayor.

Si convenimos en que el tratamiento habitual de la práctica diaria puede homologarse al de los pacientes controles de los trabajos antes citados, podemos concluir que éste no logra modificar efectivamente ciertos factores de riesgo ni afectar de manera favorable el curso de la enfermedad coronaria, motivo por el cual se debe

prestar especial atención a los niveles de colesterol en la búsqueda de mejorar el pronóstico de los sujetos que han sufrido un evento coronario.

BIBLIOGRAFIA

1. Willis Hurst: El Corazón (2ª edición). Ediciones Toray SA, Barcelona, 1981.
2. Encuesta Nacional de Unidades Coronarias. Rev Arg Cardiol, suplemento 1991.
3. Wong N, Cupples LA, Ostfeld A et al: Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. Am J of Epidemiol 1989; 130: 469-480.
4. Wong N, Wilson P, Kannel W: Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. Annals of Int Med 1991; 115: 687-693.
5. Phillips AN, Shaper AG, Pocock SJ et al: The role of risk factors in heart attacks occurring in men with pre-existing ischaemic heart disease. Br Heart J 1988; 60: 404-410.
6. Pekkanen J, Linn SH, Heiss G et al: Ten year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. N Engl J Med 1990; 322: 1700-1707.
7. Siegel D, Grady D, Browner W, Hulley S: Risk factor modification after myocardial infarction. Ann Intern Med 1988; 109: 213-218.
8. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. 1. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251: 351-364.
9. Frick MH, Elo O, Haapak et al: Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987; 317: 1237-1245.
10. Leren P: The Oslo Diet-Heart Study: eleven year report. Circulation 1970; 42: 935-942.
11. The Coronary Drug Project Research Group. Natural history of myocardial infarction in the CDP: Long-term prognostic importance of serum lipid levels. Am J Cardiol 1978; 42: 489-497.
12. Rose G, Hamilton PS, Keen H et al: Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart disease. Lancet 1977; 1: 105-109.
13. The Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 1975; 231: 360-381.
14. The Pooling Project Research Group: Natural history of myocardial infarction in the Coronary Drug Project: long-term prognostic importance of serum lipid levels. Am J Cardiol 1978; 42: 489-498.
15. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group: The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med 1988; 319: 385-392.
16. Leren P: The effect of plasma cholesterol lowering diet in male survivors of myocardial infarction: a controlled clinical trial. Acta Med Scand 1967; 181 (Suppl 466): 1-92.
17. Bierenbaum M, Fleischman A, Greend et al: The 5-year experience of modified fat diets on younger men with coronary heart disease. Circulation 1970; 42: 943-952.
18. Canner P, Berge KG, Wenger NK et al: Fifteen year mortality in Coronary Drug Project Patients: long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol 1986; 8: 1245-1255.
19. Trial of Clofibrate in the Treatment of Ischaemic Heart Disease. Br Med J 1971; 4: 767-775.
20. Ischaemic Heart Disease: A Secondary Prevention Trial using clofibrate. British Med J 1971; 4: 775-784.
21. Carlson L, Rosenhamer G: Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. Acta Med Scand 1988; 223: 405-418.
22. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM: The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. N Engl J Med 1990; 323: 1112-1119.
23. Faggiotto A, Ross R, Harker L: Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I: Changes that lead to fatty streak formation. Arteriosclerosis 1984; 4: 323.
24. Duffield RGM, Lewis B, Millerne et al: Treatment of hyperlipidaemia retard progression of symptomatic femoral atherosclerosis. A randomized clinical trial. Lancet 1983; II: 639-642.
25. Ornish D, Brown SE, Scherwitz L et al: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. Lancet 1990; 336: 129-133.
26. Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al: Effect of partial, ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1990; 323: 946-955.
27. Brensike JF, Levy R, Kelsey SF et al: Effects of therapy with colestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. Circulation 1984; 69: 313-324.
28. Levy R, Brensike JF, Epstein SE et al: The influence of changes in lipid values induced by colestyramine and diet on progression of coronary artery disease: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. Circulation 1984; 69 (2): 325-337.
29. Nikkila EA, Viikinkoski P, Valle M, Frick MH et al: Prevention of progression of coronary atherosclerosis by treatment of hiperlipidaemia: a seven year prospective angiographic study. Br Med J 1984; 289: 220-223.
30. Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD et al: Diet, lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis: the Leiden Intervention Trial. N Engl J Med 1985; 312: 805-811.
31. Blankenhorn DH, Nessim SA, Hohnson RL et al: Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. JAMA 1987; 257: 3233-3240.
32. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM et al: Beneficial effects of colestipol niacin on coronary atherosclerosis. A 4 years follow-up. JAMA 1990; 264 (23): 3013-3017.
33. Brown BG, Aubers J, Fischer L et al: Niacin or lovastatin, combined with colestipol, regress coronary atherosclerosis and prevent clinical events in men with elevated apolipoprotein B. N Engl J Med 1990; 323: 1289-1298.
34. Watts GF, Lewis B, Brunt J et al: Effects on coronary artery disease of lipid lowering diet, or diet plus colestyramine, in the St Thomas. Atherosclerosis Regression Study (STARS). Lancet 1992; 339: 563-569.
35. Alderman EL, Haskell WL, Fair JM et al: Beneficial angiographic and clinical response to multifactor modification in the Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP) (abstract). Circulation 1991; 84: II-140.
36. Blankenhorn DH, Azen SP, Kramsch D et al: The effect of lipid-lowering therapy on the progression of coronary atherosclerosis: results of the Mevinolin (lovastatin) Atherosclerosis Regression Study (MARS) (in review).
37. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G et al: Regular physical exercise and lowfat diet. Effects on progression of coronary artery disease. Circulation 1992; 86: 1-11.
38. Kane J, Malloy M, Ports T et al: Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. JAMA 1990; 264 (23): 3007-3012.
39. Anonymous: Secondary prevention of coronary disease with lipid-lowering drugs. Lancet 1989; 1: 473-474.
40. Oliver MF: Why measure cholesterol after myocardial infarction, and when? Br Med J 1984; 298: 1641-1642.
41. Yusuf S, Wittes J, Friedman L: Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II: Unstable angina heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. JAMA 1988; 260: 2259-2263.
42. Holme I: Relation of coronary heart disease incidence and total mortality to plasma cholesterol reduction in rando-

- mized trials: use of meta-analysis. *Br Heart J* 1993; 69 (Suppl): S42-S47.
43. Rose G, Shipley M: Effects of coronary risk reduction on the pattern of mortality. *Lancet* 1990; 335: 275-277.
 44. Roberts W: Lipid-lowering therapy after an atherosclerotic event. *Am J Cardiol* 1990; 65 (12): 16F-18F.
 45. Lewis B: On lowering lipids in the post-infarction patient. *J Int Med* 1991; 229: 483-488.
 46. Reis GJ: Randomized trial of fish oil for prevention of restenosis after PTCA. *Lancet* 1989; II: 177-181.
 47. Gellman J: Effect of lovastatin on intimal hyperplasia after balloon angioplasty: A study in an atherosclerotic hypercholesterolemic rabbits. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 251-259.
 48. Sahni R: Prevention of restenosis by lovastatin after successful PTCA. *Am Heart J* 1991; 121: 1600-1608.
 49. Pompa J, Califf R, Topol E: Clinical trials of restenosis following coronary angioplasty. *Circulation* 1991; 84: 1426-1436.

FE DE ERRATAS

En el artículo "Importancia de la estadística en los estudios epidemiológicos prospectivos", publicado en el Volumen 61, N° 4, Julio-Agosto 1993, en la página 336, al final de la segunda columna, *donde dice*: "Por ejemplo, para $N = 100$, será $1,36/100 = 0,116$ ", *debe leerse*: "Por ejemplo, para $N = 100$, será $\sqrt{1,36/100} = 0,117$ ". En la página 338, segunda columna, *donde dice*: "Básicamente, a través de un programa de computación denominado coeficiente beta, se asigna un peso a cada variable, que cuantifica su aporte independiente al riesgo", *debe decir*: "Básicamente, a través de un programa de computación, se asigna un peso a cada variable denominado coeficiente beta, que cuantifica su aporte independiente al riesgo".